动 物 学 研 究 2005, Aug. 26 (4): 442 - 445 CN 53 - 1040/Q ISSN 0254 - 5853
Zoological Research

吗啡对猕猴腹侧前额叶脑电 γ 振荡的影响

余化霖，刘彦铖，范耀东，马以骝，冯忠堂
（昆明医学院 第一附属医院 神经外科，云南 昆明 650032）

摘要： 为了从神经电生理的角度提供吗啡对腹侧前额叶脑功能影响的证据，通过电生理记录分析技术获取了肌肉注射吗啡（0、0.5、1.6、5.0 和 8.0 mg/kg）后，猕猴腹侧前额叶皮质脑电 γ 振荡活动的动态变化。结果发现：吗啡导致腹侧前额叶脑电 γ 振荡功率下降，而且这种影响具有明显的负性量效关系。以上结果说明腹侧前额叶的 γ 振荡活动与吗啡摄入有密切的关系，并提示脑电 γ 振荡活动也许可以反映吗啡成瘾的情况。

关键词： 吗啡；脑电 γ 振荡；腹侧前额叶；猕猴；药物成瘾
中图分类号： Q42；Q959.848 **文献标识码：** A **文章编号：** 0254 - 5853 (2005) 04 - 0442 - 04

Effect of Morphine on γ-band of EEG Activity in the Orbital Frontal Cortex of Rhesus Monkey

YU Hua-lin, LIU Yan-cheng, FAN Yao-dong, MA Yi-liu, FENG Zhong-tang
(The Department of Neurosurgery, the First Teaching Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China)

Abstract: Previous studies have shown that the ventral part of prefrontal cortex (vPFC) plays an important role in drug addiction. The increased interest in γ oscillations, now widely regarded as functionally relevant signals of the brain, underlines the importance of the concept of event-related oscillations for bridging the gap between single neurons and neural assemblies. In the present study, we examined the dynamics of γ oscillation activity (or γ-band power) associated with the development of morphine dependence in the vPFC by using electrophysiological techniques after injecting morphine (0, 0.5, 1.6, 5.0 and 8.0 mg/kg) in rhesus monkeys. The results show that the γ-band power had a long-term decrease associated with the development of morphine dependence, and the decrease in γ power had a negative relationship with the concentration of morphine. Those results suggest strongly that γ oscillation activities in the vPFC reflect morphine addiction, and indicate that the EEG γ oscillation may reflect the processes underlying morphine addiction.

Key words: Morphine; EEG γ oscillation; Ventral prefrontal cortex; Rhesus monkey; Drug addiction

药物成瘾是一种以强迫性用药，不能控制的用药倾向和与用药有关的人、地点、物品可引起的强烈用药渴望为特征的疾病。反复用药可引起神经递质和神经肽系统的改变。尽管已经有大量工作来研究成瘾，但关于成瘾过程的具体神经机制仍未完全清楚。

药物成瘾主要涉及脑内的一些和奖励有关的神经通路——犒赏环路。腹侧前额叶（ventral part of prefrontal cortex）是这个环路中的重要结构之一。腹侧前额叶皮质与涉及药物强化反应多个脑区有解剖学联系。特别是伏核被认为是药物强化反应的靶点（Koob & BLoom, 1988; Pontieri et al, 1996）。伏核经丘脑背内侧核向眶额叶发出纤维投射（Ray & Price, 1993）。反过来，腹侧前额叶向伏核发出密集的纤维投射（Haber et al, 1995）。腹侧前额叶还接受腹侧被盖区的多巴胺细胞的直接投射（Oades & Halliday, 1987），这些多巴胺核团与药物强化反应有关（Koob & Bloom, 1988）。另外，腹侧前额叶还接受涉及药物强化反应的边缘系统如杏仁核、扣带回核海马的直接和间接（经丘脑）投射（Ray & Price, 1993; Carmichael & Price, 1995）。这使得腹侧前额叶不仅成为滥用药物的直接靶点而且是整合

收稿日期：2005 - 01 - 11；接受日期：2005 - 05 - 26
基金项目：云南省中青年学术技术带头人后备人才基金资助（3030503 - 033）

各个边缘结构信息的区域并且由于它的往返联系成为调节边缘对自给药反应的调节区域。在功能上，应用 PET 研究戒断时，发现腹侧前额叶皮质和纹状体的代谢率与对照组相比显著升高（Volkow et al，1991）。腹侧前额叶的代谢率与渴望强度显著相关，代谢率越高渴望强度越高。

腹侧前额叶能够整合来自边缘脑区的信息并能调节这些脑区对成瘾药物的作用反应。大量的实验结果提示前额叶有可能参与成瘾者失去自我控制的强迫性觅药行为，也可能与成瘾药物本身或用药时相关环境的深刻记忆所引起的复吸有关。一些动物试验也支持这一假设，当刺激的强化特征改变时和将刺激与强化联系时，腹侧前额叶参与改变动物行为（Thorpe et al，1983；Rolls，1996）。影像学研究还显示腹侧前额叶涉及强化行为和条件反射。例如，当进行与金钱奖励有关的认知任务时眶额叶激活（Thut et al，1997），一些研究成瘾药物诱发的条件反射的动物试验也认为与腹侧前额叶有关。例如，老鼠暴露在以前接受可卡因的环境中时显示腹侧前额叶激活而不是伏核激活（Brown et al，1992）。而且腹侧前额叶损害的老鼠不显示条件位置偏好（Isaac et al，1989）。

脑电（EEG）活动根据其振荡的频率可以分为不同的频段：δ（2—4Hz）、θ（4—8Hz）、α（8—12Hz）、β（12—20Hz）、γ（20—100Hz），其中 γ 频段由于被认为可能是 EEG 振荡活动的重要基础且与许多功能有关，因此不同区域细胞的同步 γ 振荡吸引了神经科学研究者的关注。γ 振荡同脑的高级活动有关，如记忆编码和提取、注意抑制和注视、意识过程等。

我们先前的工作表明，啮齿类动物在给与吗啡后，腹侧前额叶脑电 γ 振荡会减弱；而在戒断后，γ 振荡会大大加强。脑功能成像研究表明吗啡摄入对前额叶存在一个抑制过程，并且在大鼠成瘾后损毁腹侧前额叶，动物呈现更厉害的觅药行为，但是我们不知道在灵长类动物中是否也具有相似的结果。本研究旨在探讨吗啡对灵长类前额叶是否具有作用，以及这种作用的时间过程和量效关系。研究中我们采用 EEG 频域分析技术，检测猕猴前额叶皮质 γ 振荡在猕猴对吗啡依赖建立期间的动态变化过程，以了解 γ 振荡活动在阿片类物质成瘾过程中的变化规律，进而探索该过程所涉及的神经机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雌性成年猕猴 3 只，体重 4～6 kg，购自中国科学院昆明动物研究所实验动物中心。

1.2 腹侧前额叶电极埋植手术

动物在手术前禁食 18 h。手术在无菌条件下进行，用盐酸氯胺酮（10 mg/kg）作为引导麻醉剂，再注射戊巴比妥钠（10 mg/kg）进行深度麻醉。手术过程中根据动物的麻醉情况，补注射 2～3 mL 戊巴比妥钠（40 mg/mL；分次注射，每次 1 mL）。将动物头皮进行环切去除，然后将 1 根特富龙绝缘的深部电极埋至猕猴右腹侧前额叶（13 区），最后将电极与一接头相连，并固定于颅骨表面。电极位置根据术前矢状面、冠状面，以及横断面的 X 光片确定。术后再次进行 X 光检查，确定电极位置。

1.3 吗啡注射实验

实验在手术后 1 个月、在一隔音房内进行。为了让动物适应实验环境，在实验前一周的每天上午，将动物带至隔音房，放在猴椅中适应 1 h。

实验设置 0、0.5、1.6、5.0 和 8.0 mg/kg 5 组吗啡剂量，对动物进行肌肉注射；其中 0 mg/kg 组注射 0.9% 的生理盐水作为对照。注射吗啡后连续记录 EEG 40 min，放大 EEG 信号 50 000 倍，经滤波（0～120 Hz）采集存入电脑，采样率为 1 000。每次注射吗啡后，让动物休息 2～3 d，再进行下一剂量的注射；注射实验由对照组开始，然后再由低剂量组到高剂量组。

1.4 数据处理

利用 Matlab 软件包分离出 γ 段成分，将 40 min 的 γ 成分按每 4 min 平均分为 10 个时间段（分别用 T_0—T_9 10 个时间点表示），再将每时间段的 γ 功率进行平均，作为相应时间点的功率。以 T_0 的 γ 功率为基线（baseline），将 T_1—T_9 的 γ 功率的变化（%）与之进行比较。利用 SPSS 统计软件包先进行双因素方差分析（时间 × 剂量），再用 LSD 法对同一剂量不同时间点之间的差异进行比较，显著水平为 $P < 0.05$。

2 结 果

统计分析结果显示，吗啡引起的 γ 段功率的变化有明显的剂量效应（$F_{4,10} = 5.591$，$P = 0.013$）；同时，显著的时间依赖性也被发现（$F_{9,90} = 6.522$，

$P<0.001$)。如图1所示，对照组没有引起γ功率的变化；0.5和1.6 mg/kg（低剂量）吗啡组引起γ功率的下降，但未达到显著水平；5.0和8.0 mg/kg（高剂量）吗啡组引起γ功率的显著下降，并且随着时间的推移，下降程度增大，直到T_4时间点（注射吗啡后16 min）才略为稳定。

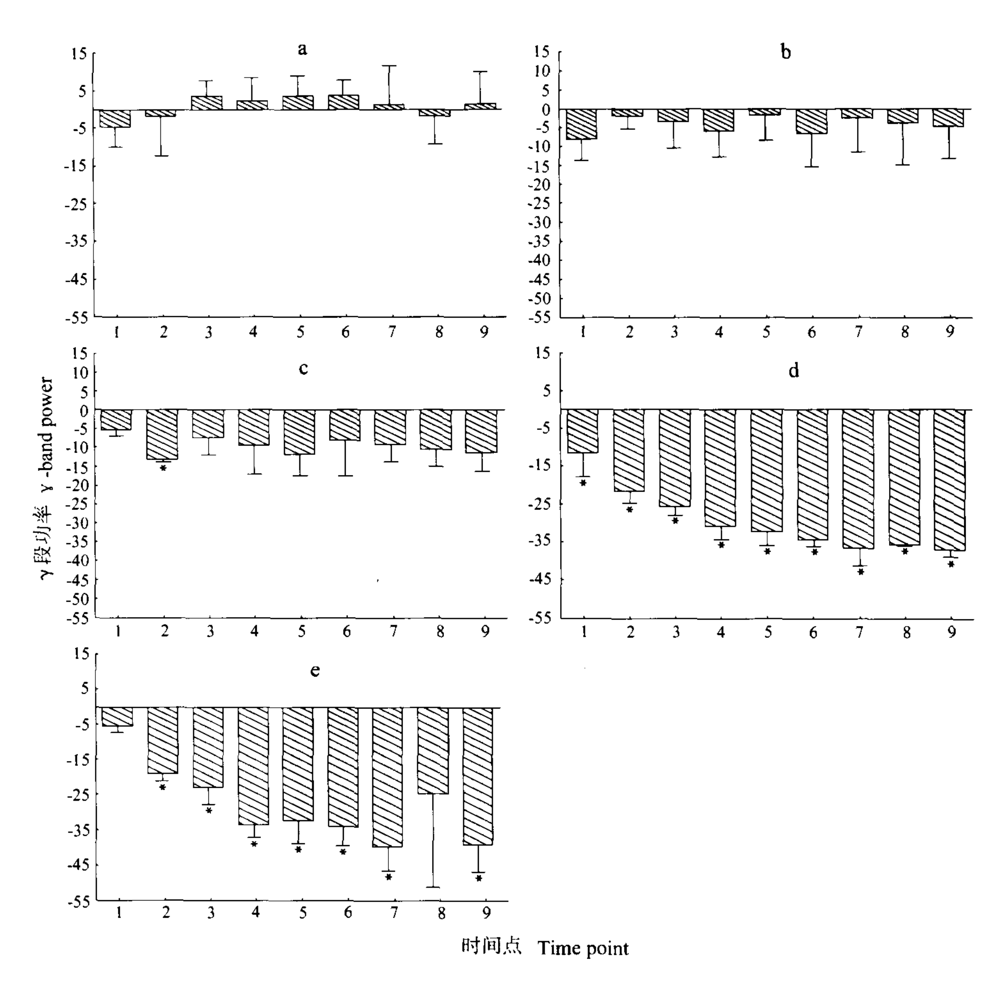


图1 不同剂量的吗啡对猕猴腹侧前额叶脑电γ段功率的影响

Fig. 1 Effect of different dosages of morphine on γ-band power of EEG activity in the orbital frontal cortex of rhesus monkey

a. 对照（Control）；b. 0.5 mg/kg；c. 1.6 mg/kg；d. 5.0 mg/kg；e. 8.0 mg/kg。
数据用平均值±平均标准误表示，* 为 $P<0.05$（Data were expressed by mean ± *SE*，* showing $P<0.05$）。

3 讨 论

γ振荡与许多功能有关，甚至在无脊椎动物的神经节受电刺激时也可观察到（Schütt & Ba-ar, 1992）。在理解模棱两可的视觉图像时，人额叶γ活动增加达50%（Ba-ar, 1998; Schütt et al, 1999）。由于信号鉴定技术的进步，已经有大量证据表明阵发性的γ振荡与人类认知过程的理解和决策有关（Rodriguez et al, 1999）。本实验结果显示，腹侧前额叶γ频段注射吗啡后下降，且这种下降同剂量成正相关。在剂量达到5.0 mg/kg时，几乎在每一个时间点上功率下降都分别达到了显著水平。关于脑电同步化振荡的研究表明，当两个脑区在功能上有联系时，其γ同步化振荡将得到增强。现在腹侧前额叶在吗啡注射后的γ振荡减弱，也许暗示了腹侧前额叶同其他脑区在功能联系上出现了减弱。我们知道腹侧前额叶具有自我控制的功能，吗啡导致的腹侧前额叶功能低下，可能会损伤自我控制的能力，而这种自我控制功能的低下可能是通过腹侧前额叶γ振荡减弱这个过程来实现的。这也许可以解释吸毒者明知毒品的害处，但仍然为寻求毒品，而不顾后果的行为。

吗啡是否通过作用于腹侧前额叶来影响其他部位的功能，还需要进一步的研究，考虑既往研究中γ频段在理解与决策及记忆的关系，吗啡对前额叶的作用可能导致长久的认知能力的损害，而这种损害也许和酒精的损伤类似，可引起腹侧前额叶皮质的神经退行性改变进而导致腹侧前额叶出现持续的低代谢率，且是一种不可逆转的结构性损害。

我们的研究清楚地表明了，同啮齿动物的情况相似，在灵长类中吗啡也会导致腹侧前额叶的活性降低，而且这种活性降低是剂量依赖的，随剂量的增加而增强，表明腹侧前额叶是吗啡作用的敏感区之一。这种作用可能是成瘾的神经机制之一。

参考文献：

Ba-ar E. 1998. Brain Function and Oscillations [Z]. *Springer Series in Synergetics*, Berlin: Springer. **1**: 0172-7389.

Brown EE, Robertson GS, Fibiger HC. 1992. Evidence for conditional neuronal activation following exposure to a cocaine-paired environment: Role of forebrain limbic structures [J]. *Neuroscience*, **12**: 4112-4121.

Carmichael ST, Price JL. 1995. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys [J]. *Comp. Neurol.*, **363**: 615-641.

Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, Lynd-Balta E. 1995. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia [J]. *J. Neurosci.*, **15**: 4851-4867.

Isaac WL, Nonneman AJ, Neisewander J, Landers T, Bardo MT. 1989. Prefrontal cortex lesions differentially disrupt cocaine-reinforced conditioned place preference but not conditioned taste aversion [J]. *Behav. Neurosci.*, **103**: 345-355.

Koob GF, Bloom FE. 1988. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence [J]. *Science*, **242**: 715-723.

Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. 1996. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs [J]. *Nature*, **382**: 255-257.

Oades RD, Halliday GM. 1987. The ventral tegmental (A10) system. Neurobiology: 1. Anatomy and connectivity [J]. *Brain Research Reviews*, **12**: 117-165.

Ray JP, Price JL. 1993. The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys [J]. *Comp. Neurol.*, **337**: 1-31.

Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela F. 1999. Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity [J]. *Nature*, **397**: 430-433.

Rolls ET. 1996. The orbitofrontal cortex [J]. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **351**: 1433-1443.

Schütt A, Ba-ar E. 1992. The effects of acetylcholine, dopamine and noradrenaline on the visceral ganglion of Helix Pomatia: Ⅱ. Stimulus evoked field potentials [J]. *Comp. Biochem. Physiol.*, **102C**: 169-176.

Schütt A, Bullock TH, Ba-ar E. 1999. Dynamics of potentials from invertebrate brain [A]. In: Ba-ar E. Brain Functions and Oscillations: Ⅱ. Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Process [Z]. Berlin: Springer. 91-108.

Thorpe SJ, Rolls ET, Madison S. 1983. The orbitofrontal cortex: Neuronal activity in the behaving monkey [J]. *Exp. Brain. Res.*, **49**: 93-115.

Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, Leenders KL. 1997. Activation of the human brain by monetary reward [J]. *NeuroReport*, **8**: 1225-1228.

Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A. 1991. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal [J]. *Am. J. Psychiat.*, **148**: 621-626.